

**Process for the production of a tricalcium phosphate bone ceramic for use as bone implant, in particular for filling cavities, and tricalcium phosphate ceramic shaped article produced thereby**

**Patent number:** DE3106445  
**Publication date:** 1982-11-04  
**Inventor:** RACKUR HELMUT DR (DE); WEISS MARIJA DR (DE); EITENMUELLER JUERGEN DR MED (DE)  
**Applicant:** MUNDIPHARMA GMBH (DE)  
**Classification:**  
- **International:** A61K47/00; A61K45/06; A61K33/42; C04B35/00; C04B41/04; A61F1/00  
- **European:** A61L27/12; A61L27/54  
**Application number:** DE19813106445 19810220  
**Priority number(s):** DE19813106445 19810220

**Report a data error here**

**Abstract of DE3106445**

For the delayed release of a disinfectant such as broad-spectrum microbicide, the process provides for addition of hydrogen peroxide to the ceramic starting material composed of tricalcium phosphate before the firing step in order to produce a ceramic with a defined pore size, impregnation of the ceramic shaped article after the firing step with the disinfectant, and subsequently coating it with a polymer in various layer thicknesses which are adjusted exactly to the preset release time.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



DEUTSCHES  
PATENTAMT

- 23 Aktenzeichen:  
22 Anmeldetag:  
43 Offenlegungstag:

P 31 06 445.0-41  
20. 2. 81  
4. 11. 82

- 71 Anmelder:  
Medipharma GmbH, 6250 Limburg, DE

- 61 Zusatz in: P 31 33 015.0

- 72 Erfinder:  
Rackur, Helmut, Dr.; Weiß, Marija, Dr., 6250 Limburg, DE;  
Eitenmüller, Jürgen, Dr.med., 5024 Brauweiler, DE

Behördenamt

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- 54 Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen und hiernach hergestellter Trikalziumphosphat-Keramikformkörper

Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen, und hiernach hergestellter Trikalziumphosphat-Keramikformkörper. Zur verzögerten Freigabe eines Desinfektionsmittels wie Breitbandmikrobizid sieht das Verfahren vor, daß dem Keramikausgangsmaterial aus Trikalziumphosphat vor dem Brennvorgang Wasserstoffperoxid zur Ausbildung der Keramik mit einer definierten Porengröße zugegeben, nach dem Brennvorgang das Keramik-Formkörpers dieses mit dem Desinfektionsmittel imprägniert und anschließend mit einem Polymer in unterschiedlichen, genau auf die vorgegebene Freisetzungzeit abgestimmten Schichtdicke überzogen wird. (31 06 445)



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
11 DE 31 06 445 A 1

- 23 Aktenzeichen:  
22 Anmeldetag:  
43 Offenlegungstag:

P 31 06 445.0-41  
20. 2. 81  
4. 11. 82

10 A61 K 47/00  
A 61 K 45/06  
A 61 K 33/42  
C 04 B 35/00  
C 04 B 41/04  
A 61 F 1/00

- 17 Anmelder:  
Mundipharma GmbH, 6250 Limburg, DE

- 61 Zusatz in: P 31 33 015.0

- 72 Erfinder:  
Rackur, Helmut, Dr.; Weiß, Marija, Dr., 6250 Limburg, DE;  
Eitenmüller, Jürgen, Dr.med., 5024 Brauweiler, DE

**Behördeneigentum**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- 54 Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen und hiernach hergestellter Trikalziumphosphat-Keramikformkörper

Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen, und hiernach hergestellter Trikalziumphosphat-Keramikformkörper. Zur verzögerten Freigabe eines Desinfektionsmittels wie Breitbandantibiotikum sieht das Verfahren vor, daß dem Keramikausgangsmaterial aus Trikalziumphosphat vor dem Brennvorgang Wasserstoffperoxid zur Ausbildung der Keramik mit einer definierten Porengröße zugegeben, nach dem Brennvorgang des Keramik-Formkörpers dieses mit dem Desinfektionsmittel imprägniert und anschließend mit einem Polymer in unterschiedlichen, genau auf die vorgegebene Freisetzungzeit abgestimmten Schichtdicke überzogen wird. (31 06 445)

DE 31 06 445 A 1

DE 31 06 445 A 1

zeit mit einem Polymer in unterschiedlichen, genau auf die vorgegebene Freisetzungszeit abgestimmten Schichtdicken überzogen wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dem Keramikausgangsmaterial 1%, 2% bzw. 3% Wasserstoffperoxid zugegeben wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß für den Überzug des Keramik-Formkörpers Polytextran verwendet wird.
4. Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen, hergestellt nach Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der eine definierte Porengröße aufweisende und mit einem Desinfektionsmittel imprägnierte Keramik-Formkörper mit einem Polymer genau definierter Schichtdicke zur Freigabe des Desinfektionsmittels zu einer vorgegebenen Freisetzungszeit überzogen ist.
5. Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der eine definierte Porengröße aufweisende und mit einem Desinfektionsmittel im prägnierte Keramik-Formkörper mit mehreren Schichten eines Überzuges aus einem Polymer versehen ist, wobei jede Überzugsschicht

eine genau definierte Schichtdicke zur Freigabe des Desinfektionsmittels in einer vorgegebenen Freisetzungszeit aufweist.

6. Verwendung eines eine definierte Porengröße aufweisenden und mit einem Desinfektionsmittel imprägnierten Trikalzium-Knochenkeramik-Formkörpers mit einem in unterschiedlichen, genau definierten Schichtdicken aufgetragenen Polymer zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen mit einer durch die Schichtdicke des Polymer-Überzuges genau vorgegebenen Freisetzungszeit für das Desinfektionsmittel.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen und einen hiernach hergestellten Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper.

Knochenimplantate aus Trikalzium-Keramik als Knochenersatz, kombiniert mit Antibiotika als Medikament-Depot vor Ort sind bekannt (Bild der Wissenschaft 10, 1979, 115-126).

Zum Einzementieren von Implantaten, zur Verankerung von Gelenk-Endoprothesen od.dgl. sind Knochenzemente in verschiedenen Zusammensetzungen bekannt geworden. Derartige Knochenzemente werden beispielsweise durch Vermischen von Vorprodukten aus pulverförmigen Methylmethacrylat-Homo- oder -Copolymerisaten, geeigneten flüssigen Monomeren, meist Methylmethacrylat, einem Katalysator-System und gegebenenfalls Röntgenkontrastmitteln zum Erkennen des Zementes im Körper zunächst in Form eines plastischen Teigs erhalten, der dann in den Körper eingebracht wird und durch Polymerisation des Monomers aushärtet.

Nach der DE-AS 22 29 702 ist ein Knochenzement aus Polymethylmethacrylat und einem Monomer-Gemisch aus Methylmethacrylat und Methacrylsäureestern höherer Alkohole und einem aus Dibenzoylperoxid und Dimethyl-p-toluidin bestehenden Katalysator-System bekannt.

Es ist ferner bekannt, dem Knochenzement Antibiotika zur Prophylaxe von Infektionen an der Grenzfläche zwischen Knochenzement und Knochen zuzusetzen. Nach der DE-OS 20 22 117 werden einem derartigen Knochenzement als Antibiotika Penicillin, Gentamicin und Tetracyclin zugegeben. Aus dem dann ausgehärteten Knochenzement wird das Antibiotikum zunächst in relativ hoher, seine bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung sicherstellender Konzentration freigesetzt. Danach tritt ein Abfall der Konzentration ein, wobei letztlich eine niedrigere Freisetzungsquote über einen längeren Zeitraum verhältnismäßig konstant bleibt. Auch wenn dann noch eine gewisse Langzeit- bzw. Depotwirkung gegeben ist, so ist doch die wirksame Antibiotikum-Konzentration sehr gering. Durch Zugabe größerer Mengen an Antibiotika wird wohl eine Erhöhung der wirksamen Konzentration erreicht, die jedoch nur begrenzt bestehen bleibt, da durch einen erhöhten Antibiotika-Zusatz die mechanische Festigkeit des ausgehärteten Knochenzements ungünstig beeinflusst wird.

Nach der DE-PS 25 11 122 ist ein Vorprodukt für die Zubereitung von Knochenzement bekannt, das neben einer Gentamicinverbindung entweder pulverförmige Copolymerisate aus Methylmethacrylat und Methylacrylat oder monomeres Methylmethacrylat als Hauptbestandteil aufweist und Gentamicin-Hydrochlorid und/oder Gentamicin-Hydrobromid oder ein Gemisch von Gentamicin-Sulfat mit Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumbromid und/oder Kaliumbromid enthält, wodurch ein Vorprodukt zur Zubereitung

von Knochezement erhalten wird, aus dem wohl das Antibiotikum in höherer Konzentration freigesetzt wird, jedoch bleibt die Wirksamkeit der Antibiotika nicht über einen langen Zeitraum erhalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es demgegenüber, eine Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zu schaffen, bei der das zugesetzte Desinfektionsmittel so freigegeben wird, daß ein Schutz über einen längeren Zeitraum erhalten wird, d.h. daß die Wirksamkeit des Desinfektionsmittels über einen sehr langen Zeitraum erhalten bleibt.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird ein Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen, vorgeschlagen, das erfindungsgemäß darin besteht, daß dem Keramikausgangsmaterial vor dem Brennvorgang Wasserstoffperoxid zur Ausbildung einer Keramik mit definierter Porengröße zugegeben, hierauf nach dem Brennvorgang des Keramik-Formkörpers dieser mit einem Desinfektionsmittel, wie Breitbandmikrobizid, imprägniert und anschließend zur Erzielung einer verzögerten Freigabe des Desinfektionsmittels zu einer vorgegebenen Freisetzungszeit mit einem Polymer in unterschiedlichen, genau auf die vorgegebene Freisetzungszeit abgestimmten Schichtdicken überzogen wird.



Eine weitere Lösung der Aufgabe sieht einen Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen, vor, der erfindungsgemäß in der Weise ausgebildet ist, daß der eine definierte Porengröße aufweisende und mit einem Desinfektionsmittel imprägnierte Keramik-Formkörper mit einem Polymer genau definierter Schichtdicke zur Freigabe des Desinfektionsmittels zu einer vorgegebenen Freisetzungszeit überzogen ist.

Hiernach ist eine Knochenkeramik aus Trikalziumphosphat mit definierter Porengröße geschaffen, wobei die Porengröße der Keramik durch Zugabe von Wasserstoffperoxid vor dem Brennvorgang bestimmt ist. Die unterschiedlichen, exakt definierten Porengrößen des Keramik-Körpers werden durch Zugabe von 1%, 2% bzw. 3% Wasserstoffperoxid erreicht. Nachdem die Keramik mit der entsprechenden Porengröße versehen ist, wird die Keramik mit einem Desinfektionsmittel, beispielsweise Breitbandmikrobizid, imprägniert und anschließend zur Erzielung einer verzögerten Freigabe des Desinfektionsmittels mit einem Polymer überzogen. Zur Erreichung unterschiedlicher Freisetzungzeiten wird das Polymer in unterschiedlichen, genau definierten Schichtdicken aufgebracht. Für den Überzug wird beispielsweise als Material Polytextran verwandt. Jedoch auch andere geeignete, sich selbsttätig auflösende Werkstoffe können als Überzugsmaterial Verwendung finden.

Die auf diese Weise gewonnene überzogene Keramik wird als Knochenimplantat vorwiegend zur Auffüllung von Hohlräumen verwendet. Dabei verhindert das nach Auflösung des Überzuges freigesetzte Desinfektionsmittel mögliche postoperative Infektionen. Da das Desinfektionsmittel in ungefähr zwei Tagen vollständig aus der Keramik freigesetzt wird, jedoch ein Schutz über einen wesentlich längeren Zeitraum erforderlich ist, sind unterschiedliche Schichtdicken bei den Überzügen erforderlich, um damit einen zeitlich genau abgestuften Beginn der Freisetzung des Desinfektionsmittels zu erzielen. Die Keramik selbst wird nach einer gewissen Zeit vollständig vom Knochengewebe absorbiert.

Der Überzug kann auch in Form von mehreren Lagen auf dem Keramik-Formkörper aufgebracht sein, wobei die Möglichkeit besteht, die einzelnen Schichten ebenfalls mit einem Desinfektionsmittel zu imprägnieren, wobei dann die Dicke der einzelnen Überzugsschichten die jeweils einzelnen Freisetzungzeiten für das Desinfektionsmittel bestimmen.

Weitere vorteilhafte Ausführungen gehen aus den Unteransprüchen hervor.